Aus der medizinischen Klinik Basel. (Direktor: Prof. Dr. *R. Staehelin.*)

Zur Klinik der Myasthenia gravis pseudoparalytica

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Fritz Stiefel,

med. prakt. von Illnau (Kt. Zürich)

BASEL 1923

Benno Schwabe & Co. (Schweighauserische Buchdruckerei)

Aus der medizinischen Klinik Basel. (Direktor: Prof. Dr. *R. Staehelin.)*

Zur Klinik der Myasthenia gravis pseudoparalytica

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Fritz Stiefel,

med. prakt. von Illnau (Kt. Zürich)

BASEL 1923

Benno Schwabe & Co. (Schweighauserische Buchdruckerei)

Von der Hohen Medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Herrn Prof. Dr. *R. Staehelin.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift 1922, Nr. 43/44.

Die Myasthenie wurde erst vor einigen Jahrzehnten als solche erkannt und abgegrenzt. Es sind hauptsächlich die drei Autoren *Erb, Oppenheim* und *Goldflam,* die das klinische Bild herausgearbeitet haben. *Erb* (26)[1]) beobachtete 1878 ein Krankheitsbild, das sich nicht recht in die *Duchenne*'sche Bulbärparalyse einordnen ließ. Er grenzte es gegen diese ab und beschrieb es als „Ein neuer, wahrscheinlich bulbärer Symptomenkomplex". Als Charakteristika derselben hob er hervor die Kombination von Bulbärsymptomen mit Ptosis und mit Schwäche der Kau- und Nackenmuskeln. Diese Beobachtung blieb lange Zeit allein, bis *Oppenheim* (88) 1887 einen „Fall von chronischer progressiver Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund" veröffentlichte. Er legte dabei den Hauptwert auf das Fehlen von Atrophie und von Störungen der elektrischen Erregbarkeit, auf die Remissionen und auf den negativen anatomischen Befund.

Goldflam (33) entdeckte 1891 an den von ihm beobachteten Fällen, daß es sich bei den Funktionsstörungen der Muskeln nicht um eine eigentliche Lähmung handelt, sondern daß eine abnorme Erschöpfbarkeit in der Muskulatur vorliegt.

Diese Erschöpfbarkeit hat *Jolly* (50) 1894 näher untersucht und dabei die Erscheinungen gefunden, die seither unter dem Namen der „myasthenischen Reaktion" zusammengefaßt werden. Er hat auch auf Grund seiner Anschauung über das Wesen der Krankheit für diese den Namen „Myasthenia gravis pseudoparalytica" vorgeschlagen. Damit war das Schwergewicht von den bulbären Erscheinungen weg auf diejenigen der Muskulatur gelegt.

Mit diesen prinzipiellen Entdeckungen war das klinische Bild skizziert. In den nächsten Jahren veröffentlichte Fälle

---

[1]) Diese eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf die Nummern des Literaturverzeichnisses.

gaben wichtige Daten für den Ausbau des Krankheitsbildes, das Oppenheim 1901 auf Grund aller bekannten Fälle in einer Monographie (88) festlegte.

Was seit 1901 an klinischen Fällen veröffentlicht wurde, schien anfänglich in den von *Oppenheim* gezogenen Rahmen hineinzupassen. Schon zu gleicher Zeit aber hatten *Campbell* und *Bramwell* (14) im Gegensatz zu *Oppenheim* festgestellt, daß bei der Myasthenie Muskelatrophien zum Befunde gehören können. Ganz neue Anschauungen vertritt *Markeloff* (77) 1912. Er erweitert das symptomatologische Bild der Myasthenie: An der abnormen Erschöpfbarkeit sollen nicht nur wie *Oppenheim* auch noch 1911 annimmt, die willkürlichen Muskeln beteiligt sein. Ermüdungserscheinungen sollen vielmehr auch an der glatten Muskulatur, am Herzen, an den sensiblen Nerven und an den Sinnesorganen vorkommen; ebenso sollen Anomalien des Seelenlebens zum Bilde gehören. Diese Stellungnahme hat die Diskussion des klinischen Bildes wieder eröffnet. Auch über die Pathogenese wie über die Therapie besteht noch keine einheitliche Ansicht, weshalb noch die Beobachtungen weiterer Fälle verwertet werden müssen.

Der vorliegende Fall wurde während 15 Jahren periodenweise auf der medizinischen Klinik in Basel beobachtet. Er wurde auch pathologisch-anatomisch eingehend bearbeitet, worüber *Heußer* berichten wird.

Aus der Krankengeschichte:

Patientin machte mit 15, 20 und 21 Jahren viermal Erkrankungen an akutem Gelenkrheumatismus durch. Es blieb eine Mitralinsuffizienz zurück. Anamnese sonst o. B.

1904 traten bei der 21 Jahre alten Patientin ohne erkennbare äußere Ursachen Funktionsstörungen der äußern Augenmuskeln auf. Anfangs nur abends, später schon tagsüber konnte sie das linke Oberlid nicht mehr heben, die seitlichen Augenbewegungen waren eingeschränkt, und es traten bei extremen Blickrichtungen Doppelbilder auf. Soolbäder, Jodkali und Galvanisieren erzielten eine leichte Besserung, worauf der Zustand etwa 1 Jahr stationär blieb.

1905 befiel die Patientin ein Gefühl allgemeiner Schwäche, und es setzte eine auffallend rasche Ermüdbarkeit ein, zuerst in den untern Extremitäten, dann in der Muskulatur des Stammes, der obern Extremitäten und in der Kau- und Schlingmuskulatur. Zudem wurden die Augenmuskelstörungen wieder ausgeprägter.

Im Status praesens vom 2. XII. 05 fielen auf: Gute Entwicklung der Muskulatur, guter Ernährungszustand. Augen: Beidseitige Ptosis, links stärker als rechts. Lidschluß unvollständig. Augenbewegungen nach allen Seiten um 15°—25° eingeschränkt. Bei extremen Blickrichtungen Doppelbilder. Linke Nasolabialfalte tiefer als die rechte. Die Bewegungen der mimischen Gesichtsmuskulatur symmetrisch, aber ohne Kraft. Zunge: fibrilläre Zuckungen, Bewegungen normal, nach dem Essen eingeschränkt. Trockene Bissen können nicht geschluckt werden. Sprache wenig artikuliert, mit näselndem Beiklang. Hals: Kleine Struma. Lungen:

o. B. Herz: Kompensierte Mitralinsuffizienz. Abdomen: Blasen- und Mastdarmfunktion normal. Reflexe normal. Haut- und Tiefensensibilität normal. Motilität: Kein Romberg. Sämtliche Bewegungen an Rumpf und Extremitäten werden aktiv und passiv normal ausgeführt; die rohe Kraft ist um ein Drittel herabgesetzt; bei allen Bewegungen rasche Ermüdbarkeit: Versuche am Ergographen ergaben rasches Nachlassen der motorischen Kraft. Faradische Reizung vom Pes anserinus aus erzeugt zuerst normale Zuckungen; bei fortgesetzter Reizung werden diese nach einer Minute deutlich schwächer und verschwinden nach drei Minuten ganz. Wird einige Zeit mit der Reizung ausgesetzt und dann der Versuch in gleicher Weise wiederholt, so erhält man wieder den gleichen Ablauf der Ermüdungserscheinungen. Der M. trapecius reagiert auf faradische und galvanische Reize prompt, die Kontraktionsstärke bleibt dauernd gleich. Nirgends elektrische Entartungsreaktion.

Aus diesen klinischen Erscheinungen und aus der typischen myasthenischen Reaktion ließ sich mit Sicherheit die Diagnose „Myasthenia gravis pseudoparalytica“ stellen.

Verlauf: Bei Bettruhe und täglichen Strychnininjektionen trat langsame Besserung der Ermüdungserscheinungen ein. Nach 5 Monaten konnte Patient gebessert entlassen werden; die Augenbewegungen waren viel ausgiebiger, die myasthenische Reaktion der mimischen Muskulatur verschwunden. 3 Jahre blieb der Zustand ungefähr gleich. 1909 trat wieder eine Steigerung der Beschwerden auf, wobei die Kiefermuskulatur besonders stark befallen war. 1910/11 war Patientin wieder in Behandlung. Anfänglich trat deutliche Besserung ein, ließ aber bald nach. Langdauernde Thyreoidin-Medikation blieb ohne Erfolg. Nach 9 Monaten waren einzelne Symptome deutlich gebessert, andere hatten sich noch verstärkt. Auch im weitern Verlauf zeigte sich ein Schwanken in der Stärke der einzelnen Symptome, im allgemeinen herrschte doch die Tendenz zur Verschlimmerung vor. 1916 wurde sie nochmals auf der medizinischen Abteilung behandelt. Therapeutisch wurden während mehreren Monaten Thymoglandol-Roche intravenös und Thymoglandoltabletten in steigenden Dosen versucht, ohne daß ein merkbarer Erfolg eintrat. Später wurden zweimal je 1000 und einmal 1500 elektrostatische Einheiten Thorium X intravenös injiziert; auch diese Medikation konnte die langsame Verschlimmerung der Krankheit nicht aufhalten. Der Zustand wurde von 1917 an beständig schwerer. Remissionen traten keine mehr ein. 1920 starb die Patientin an den Folgen einer Grippe-Pneumonie.

Die myasthenische Reaktion, die rasche Erschöpfbarkeit der willkürlichen Muskulatur ist das vorherrschende und typische Symptom der Erkrankung, subjektiv je nach dem Grade derselben als Schwäche oder als Lähmung empfunden. Alle Bewegungen sind im ausgeruhten Zustande normal ausführbar. Eine eigentliche Lähmung besteht also nicht. Sobald aber die gleichen Muskeln einigemale nacheinander innerviert werden, tritt rasch Müdigkeit ein und die aktive Beweglichkeit wird eingeschränkt. Der Patientin fiel dieses Symptom auf bei allen Beschäftigungen, die sie noch verrichten konnte, beim Kämmen, Stricken, beim Gehen, Treppensteigen, beim Sprechen, Kauen, Schlucken, bei den Funktionen der Augenmuskeln. Auch während der klinischen Beobachtung wurde das Gleiche festgestellt.

Am Ergographen läßt sich die hochgradige Erschöpfbarkeit der Muskulatur deutlich erkennen. Die damit aufgenommenen Kurven zeigen, daß die ersten Bewegungen etwa mit der gleichen Kraft ausgeführt werden wie beim Normalen. Die Stärke der Kontraktion nimmt aber rasch ab. Die 15. Kontraktion (nach 75 Sekunden) beträgt noch etwa ein Drittel, die 25. (nach 3 Minuten) ein Achtel und die 70. (nach 6 Minuten) ein Zwanzigstel der ursprünglichen Stärke.

Diese rasche Erschöpfbarkeit tritt auch bei indirekter, faradischer Reizung der Facialismuskulatur vom Pes anserinus aus deutlich hervor: nach 1 Minute werden die Zuckungen schwächer und nach 3 Minuten verschwinden sie ganz.

Der raschen Erschöpfbarkeit entspricht eine nur kurze Erholungszeit. Unsere Patientin gab mit Bestimmtheit an, daß sie nach der Ermüdung beim Stricken, Sprechen, Essen nur einer ganz kurzen Ruhepause bedürfe, um die anfängliche Beweglichkeit wieder zu erlangen.

Wird einige Minuten nach der vollständigen Ermüdung durch den faradischen Strom der gleiche Versuch wiederholt, so ergibt sich wieder dieselbe Zuckungskurve mit derselben Anfangshöhe. Diese Erscheinungen bilden das Prinzip der von *Jolly* (50) aufgefundenen *myasthenischen Reaktion.*

Jolly (50) hatte beobachtet, daß bei willkürlicher oder faradischer Reizung der Muskulatur die Zuckungsgröße rasch nachläßt und daß beim tetanisierenden Reiz die Tetanuskurve steil abfällt. Der Nachweis der raschen Erschöpfbarkeit durch den galvanischen Strom gelang ihm nicht. Versuche von *Laquer* (66), *Rautenberg* (102), *Collarits* (60) stellten auch die galvanische Erschöpfbarkeit fest. *Borgherini* (9) fand, daß der faradische Strom sowohl wie der galvanische die Erschöpfung hervorrufen können. Während bei der faradischen Ermüdung eine Erholungszeit nötig ist, genügt beim galvanischen Strom das einfache Wenden des Stromkreises, um den Muskel sofort wieder zur Zuckung zu bringen. Erschöpfung durch die Kathode bedingt also keine Erschöpfung für die Anode, und umgekehrt. Daß die Erholungsdauer nur kurze Zeit beträgt, betonen alle Forscher. In den Versuchen *Rautenberg*'s (102) traten wieder Zuckungen von der anfänglichen Stärke auf schon nach einer Erholungszeit von ½ Minute. *Curschmann* (20) fand, daß die Ermüdbarkeit für verschiedene Muskeln verschieden lang ausfällt, daß dagegen alle Muskeln, seien sie willkürlich oder elektrisch überanstrengt, die gleiche Erholungszeit von nur 2 Sekunden brauchen, um wieder die urpsrüngliche Zuckungsgröße zu geben.

Die von den einzelnen Forschern gefundenen Tatsachen über die Beziehungen zwischen willkürlicher und faradischer Ermüdung stimmen nicht miteinander überein. *Jolly* (50) war der An-

sicht, daß der willkürlich ermüdete Muskel auch auf faradische Reizung nicht reagiere, und daß auch der faradisch erschöpfte Muskel auf den Willensimpuls nicht antworte. Dem gegenüber fanden *Murri* (87) und *Massalongo* (80), daß Muskeln, die willkürlich nicht mehr reagieren, durch den faradischen Reiz prompt zur Zuckung gebracht werden, und daß ebenso der faradisch ermüdete Muskel auf den Willen reagiere. Das gleiche Verhalten gibt *Goldflam* (33) an, der zudem noch feststellte, daß nach Erschöpfung eines Muskels von einem bestimmten Reizpunkte aus derselbe durch Reizung von einem andern Reizpunkte aus sofort wieder kräftig zuckt. Diese letztere Tatsache wird auch von *Steinert* (119) bestätigt. *Murri* (87) verwertet diese Tatsachen dazu, den Sitz in die Nerven zu verlegen. Durch den faradischen Reiz wird diejenige Stelle, an der der Reiz angreift, ermüdet; der Nerv als Reizleiter ist ja für den willkürlichen Reiz noch durchgängig, und der Muskel zur Zuckung fähig. Die Ermüdung durch den Willensreiz lokalisiert er dagegen ins zentrale, motorische Neuron. Diese Annahme einer zweifachen Lokalisation wird den Tatsachen bis zu einem gewissen Grade gerecht, ist aber nicht bewiesen. Aehnlich fand *Keller* (55), daß die elektrischen Reizungen noch Kontraktionen hervorrufen, wenn die Muskulatur auf willkürliche Reize nicht mehr reagiert und schließt daraus auf eine zentrale Lokalisation der durch den Willensimpuls hervorgerufenen abnormen Ermüdbarkeit.

Hoffmann (45) untersuchte den Einfluß der Reiz*frequenz* auf die myasthenische Muskulatur und fand, daß die myasthenische Reaktion um so deutlicher ist, je größer die Reizfrequenz ist. Reizung der Wadenmuskulatur ergab mit 75 Stromunterbrechungen pro Sekunde Erschöpfung, während sofortige Weiterreizung mit 17 Unterbrechungen noch starke Kontraktionen auslöste. Auch *Harzer* (41) gibt an, daß in einem gewissen Stadium der Reizung mit Strömen geringer Frequenz noch ein guter Tetanus erhalten wird zu einer Zeit, wo die gleiche Stromstärke mit höherer Frequenz keine Zuckungen mehr auszulösen vermag.

Den Einfluß der Strom*stärke* untersuchte *Tullio* (12). Bei indirekter, faradischer Reizung wurde die MyaR mit allen Stromstärken erhalten, nicht aber bei der direkten Reizung. Ganz schwache Ströme gaben bei direkter Reizung normale Tetani, bei Steigerung der Stromstärke trat MyaR ein, bei sehr starken Strömen dagegen verschwand sie wieder und machte einem normalen Tetanus Platz. Demgegenüber gibt *Hoffmann* (46) an, daß er bei der MyaR keine Unterschiede zwischen starken und schwachen Strömen beobachtet habe. Der kranke Muskel verhält sich bei indirekter faradischer Reizung gerade so, wie der ermüdete kurarisierte Muskel bei der direkten Reizung. Daraus schließt *Hoffmann* auf den muskulären Sitz der Er-

krankung. Dann gibt es allerdings nach *Hoffmann* auch Fälle, wo die Zuleitung ermüdet ist und nennt diese Erscheinung Neurokamnie. Diese lasse sich durch Exstirpation der Nebennieren hervorrufen.

Herzog (42) untersuchte die *Aktions*ströme. Untersuchungen am normalen Muskel von *Piper* (98) zeigten, daß bei der Ermüdung die Frequenz der diphasischen Schwankungen von 50 auf 25—30 falle. Bei der Ermüdung des normalen Muskels sollen weniger Impulse vom Nerven auf den Muskel übergehen. Bei der gleichen Versuchsanordnung bekam *Herzog* beim ausgeruhten, myasthenischen Muskel ebenfalls 50 diphasische Schwankungen pro Sekunde, die denen des ausgeruhten, gesunden Muskels absolut glichen, obwohl der myasthenische Muskel weniger Kraft entwickelte. Der ermüdete, myasthenische Muskel dagegen zeigte ein ganz anderes Verhalten als der ermüdete, gesunde Muskel: Beim ermüdeten myasthenischen Muskel blieb die Frequenz auch bei Ermüdung 50, aber die Höhe der einzelnen Schwankungen nahm beträchtlich ab. Dies beweist, daß die myasthenische Ermüdung von der normalen Ermüdung absolut verschieden ist. Die Erregungsleitung, die Reflexzeit und die Art der Innervation war bei diesen Versuchen normal, an der Funktion der Nerven bestanden also keine Veränderungen. Deshalb kann auch das Kleinerwerden der Schwankungen nicht auf das Nervensystem bezogen werden, sondern es zeigt, daß der myasthenische Muskel auf die, ihm zugehenden normalen Reize in anderer Weise reagiert als der normale Muskel. Die Untersuchungen *Herzog*'s weisen mit Bestimmtheit auf den muskulären Sitz der Erschöpfbarkeit hin.

Steinert (119) untersuchte das Verhalten des schon *erschöpften Muskels* bei Weiterreizung. Dabei stellte sich heraus, daß der Muskel eine Zeitlang nicht reagiert, daß dann aber wieder Kontraktionen von der frühern Stärke auftreten. Trotz der dauernden Reizung erholte sich also der Muskel während der refraktären Zeit. Aehnliches veröffentlichte *Kollarits* (60). Analog verhält sich nach *Steinert* der Muskel auch gegenüber dem Willensimpuls. Werden trotz der Ermüdung die Anstrengungen fortgesetzt, so treten nach einiger Zeit wieder Kontraktionen auf.

Auch *Rautenberg* (102) beschäftigte sich mit dem Verhalten der ermüdeten Muskulatur. Bei der Weiterreizung wird die Reaktion träge, die Zuckungskurve steigt treppenförmig an. Diese Erscheinung nannte er Myobradie. In einem späteren Stadium werden die Zuckungen ungleich hoch und sie verspäten sich gegenüber dem Reiz und erfolgen schließlich ganz unabhängig davon. Weitere frequente Reize bringen keine Superposition zustande, sondern der Muskel führt rhythmische Zuckungen aus, „Myautonomie". Gegen Extrareize sind die Muskeln

in diesem Stadium refraktär, Erscheinungen, die an das Verhalten des Herzmuskels erinnern. *Rautenberg* (102) selbst hält das geschilderte Verhalten nicht für typisch, da er es in einem zweiten Fall von Myasthenie nicht erhalten konnte.

Eine andere Fragestellung war die, ob eine Muskelgruppe nur durch eigene Arbeit in den abnormen Ermüdungszustand verfalle, oder ob auch die Arbeit anderer Muskelgebiete oder die allgemeine Ermüdung des Körpers die Ermüdungskurve eines Muskels beeinflussen könne. Dadurch wollte man Aufschluß erhalten, ob das ermüdende Agens an den ermüdeten Muskel selbst gebunden ist. Für die normale Ermüdung sind die Untersuchungen von *Mosso* (85) und *Maggiora* (74) grundlegend. Sie stellten fest, daß ein Muskel viel schneller ermüdet, wenn andere Muskelgebiete schon ermüdet sind, und daß auch geistige Arbeit die Muskelermüdbarkeit stark steigert, nicht nur für den Willen, sondern auch für den faradischen Reiz. Zahlreiche Beobachtungen am myasthenischen Muskel geben die gleichen Resultate. In der Anamnese unseres Falles findet sich die Angabe, daß die Sprachstörungen viel schneller eintraten, wenn die Patientin z. B. durch vorhergehendes Treppensteigen schon ermüdet war. *Goldflam* (34) fand ebenfalls, daß die Erschöpfung eines Muskelgebietes auf andere Muskelgruppen einwirke. *Mc. Kendree* (81) erhielt Erschöpfung durch passive Bewegungen größerer Muskelgruppen. In einer Publikation von *Kuh, Sydney* and *Brande* (65) beschreibt ein Arzt, der selbst an Myasthenie leidet, daß durch passive Bewegungen der Arme ein Gefühl starker Ermüdung erzeugt werde. Besonders deutlich ist auch die Einwirkung einer allgemeinen Erschöpfung. *Steinert* (119) beobachtete einen Fall, bei dem die für gewöhnlich nur angedeuteten Bulbärerscheinungen im Anschlusse an eine Zahnextraktion stärker auftraten. In unserm Fall war die Erschöpfbarkeit ganz deutlich vergrößert nach schlechtem Schlafen oder während dem Bestehen einer Angina.

Die MyaR kann nicht in allen befallenen Muskeln nachgewiesen werden; sie kann aber auch positiv sein bei Muskeln, die willkürlich anscheinend normal funktionieren. In der Literatur finden sich viele Angaben, die dies zeigen, ich erwähne nur den von *Spiller* (117) publizierten Fall: Sämtliche Symptome waren auf die äußern Augenmuskeln beschränkt, während die MyaR einzig im M. sterno-cleido-mast. positiv ausfiel.

Die MyaR ist ferner keineswegs pathognomonisch für die Myasthenie. *Steinert* (119) beobachtete sie bei Hemiplegien, *Kollarits* (60) bei Kleinhirntumoren; *Markeloff* (77) hebt besonders ihr Vorkommen bei der familiären periodischen Lähmung hervor und benützt diese Tatsache, die Myasthenie mit der familiären periodischen Lähmung in Zusammenhang zu bringen. *Kramer* (64) fand MyaR bei postdiphtherischer Läh-

mung, *Köstner* (62) erhielt abnorme Erschöpfbarkeit bei Schwefelkohlenstoffvergiftung. Ferner hat *Oppenheim* (89) im M. deltoides von 15 gesunden Soldaten abnorm starke Ermüdbarkeit festgestellt, wobei die Kontraktionen allerdings auch bei lang dauernder Reizung nie ganz aufhörten. Diese Angaben und die schon erwähnten Resultate von *Hoffmann* (46) über den Einfluß der Reiz*frequenz* und von *Tullio* (129) über den Einfluß der Strom*stärke* zeigen, daß für eine sichere Bewertung der MyaR eine schärfere Fassung des Begriffes derselben nötig ist.

Der MyaR ähnliche Erscheinungen können auch bei Veratrinvergiftungen der Muskulatur hervorgerufen werden. So ermüdet nach *Meyer* und *Gottlieb* (83) das Sarkoplasma auf rasch nacheinander wiederholte Reizungen viel schneller als beim normalen Zustand. Auch *Watts Eden* (130) konnte mit Protoveratrin ähnliche Erscheinungen erzeugen. Die Muskeln ermüdeten wiederholten Reizen gegenüber viel rascher als die normalen, sowohl bei direkter als auch bei indirekter Reizung. Auch in den Spontanbewegungen ließ sich schnellere Erschöpfbarkeit nachweisen. Zur Erholung genügten Reizpausen von 10—30 Minuten.

Link (72) ging vom pathologisch-anatomischen Befund von Lymphocytenhäufchen aus, welche die Beseitigung der allerdings hypothetischen Ermüdungsstoffe durch Behinderung des Lymphabflusses verhindern sollten. Er machte Versuche am Menschen mit Stauung des Blut- und Lymphabflusses und konnte feststellen, daß dabei sowohl für den Willen als auch für den faradischen Strom rasche Ermüdbarkeit eintritt.

Klose und *Vogt* (57) fanden bei thymektomierten Hunden rasche Ermüdung und Abnahme der Bewegungskraft der Muskulatur bis zu leichten Paresen. *Markeloff* (78) konnte bei Hunden durch Injektion von Nebenschilddrüsen-Extrakten elektrische und ergographische MyaR erzeugen. Ferner sei nochmals auf die Versuche von *Hoffmann* (46) hingewiesen, der durch Exstirpation der Nebennieren Neurokamnie hervorrufen konnte.

Neben der raschen Ermüdbarkeit besteht auch eine *dauernde Schwäche* der Muskulatur. Sie kommt auch im vorliegenden Falle in vielen Erscheinungen zum Ausdruck. Die rohe Kraft ist in fast allen Muskeln um etwa ein Drittel vermindert, wobei die Extensoren der obern und die Flexoren der untern Extremitäten stärker geschwächt sind als ihre Antagonisten. *Albertoni* (1) beschreibt eine für die Schwäche und für die Erschöpfbarkeit verschiedene Ausbreitung. Die nervösen Apparate mit intermittierender Tätigkeit sollen besonders die rasche Erschöpfbarkeit zeigen, während die nervösen Apparate mit kontinuierlicher Tätigkeit mehr die dauernde Schwäche auf-

weisen. *Curschmann* (20) hat bei seinen Fällen hervorgehoben, daß die Muskulatur des Schulter- und Beckengürtels, sowie die Facialismuskulatur mehr von einer Dauerlähmung befallen sei, während sich die typische Erschöpfbarkeit auf die äußern Augenmuskeln, auf die Kau-, Schluck- und Sprachmuskulatur und auf die Muskeln der Vorderarme und Hände, sowie der Unterschenkel und Füße lege. In unserm Fall zeigte die Kaumuskulatur in der ersten Zeit mehr die rasche Erschöpfbarkeit, während sie in den späteren Stadien der Krankheit mehr andauernd paretisch war.

Eine Streitfrage bildet das Vorkommen *degenerativer Atrophie* an den befallenen Muskeln. *Oppenheim* (88) vertritt in seiner Monographie den Standpunkt, daß sowohl Atrophien, fibrilläre Zuckungen, als auch Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit und Entartungsreaktion nicht zum Bilde der Myasthenie gehören. In unserem Falle wurden weder Atrophien noch elektrische Entartungsreaktion festgestellt. Beim Spitaleintritt im Jahre 1916, also nach 12jähriger Dauer der Krankheit, wurde eine ziemlich gute Entwicklung der Muskulatur hervorgehoben. Hingegen bestanden damals fibrilläre Zuckungen der Zunge. Solche wurden auch in vielen andern Fällen beobachtet: von *Remak* (103), *Liefmann* (71) zugleich mit halbseitiger Zungenatrophie. Auch finden sich noch andere Fälle, in denen Atrophie mit Bestimmtheit nachgewiesen wurde. *Pel* (94) berichtet über eine typische Myasthenie mit Zungenatrophie und elektrischer Entartungsreaktion. Ebenso *Laquer* (67), *Buzzard* (12), *Kojewnikoff* (59); *Laquer* erachtet die Ermüdbarkeit nur als Vorläufer der Atrophie, die selbst aber meist nicht mehr zum Ausdruck komme. *Markeloff* (78) hat in 2 von 7 selbst beobachteten Fällen Atrophien gefunden. In seiner Zusammenstellung aller ihm bekannten Fälle kommen in 28 von 200 Fällen Atrophien vor. Seiner Aufzählung können noch 3 von *Levi* (69) publizierte Fälle hinzugefügt werden. Auch *Faiersztajn* (27) glaubt, daß Atrophien zum Krankheitsbilde der Myasthenie gehören. *Stcherbak* (118) entdeckte ferner neben herabgesetzter elektrischer Erregbarkeit Atrophien in den einen, pseudohypertrophische Erscheinungen in den andern Muskelgruppen. Daß sich zudem der myasthenische Prozeß und die Atrophien meist in den gleichen Gruppen lokalisiert zeigen, nimmt *Markeloff* als Stütze für seine Auffassung.

Herzog (42) macht auf ein Symptom aufmerksam, das er allerdings nur zeitweise bemerken konnte: eine Starrheit der Lippenmuskulatur und der kleinen Handmuskeln. Der vierte und fünfte Finger konnten nicht gestreckt werden. Die Untersuchung zeigte, daß es sich um einen vermehrten Tonus der kleinen Handmuskeln handelte. Die Zeichen von *Trousseau, Erb, Chvostek* fehlten.

Auf eine Besonderheit des vorliegenden Falles möchte ich hinweisen. Während des Spitalaufenthaltes in den Jahren 1910/11 war im Verlaufe von 3 Monaten eine deutliche Besserung eingetreten. Da entwickelte sich eine Angina. Nach Ablauf derselben waren Müdigkeit und Schwäche viel ausgesprochener als vor der Angina. In dieser Zeit traten *vorübergehende Schwellungen* der *Zunge* auf, zugleich mit hochgradiger Erschöpfbarkeit der andern Muskelgebiete. Um Pseudohypertrophien im Sinne von *Stcherbak* (118) dürfte es sich wohl kaum handeln wegen der Flüchtigkeit der Schwellungen. Zweifellos lag eine akute Steigerung der Krankheit vor; betrachtet man nun die von vielen Autoren [*Weigert* (67), *Link* (72), *Buzzard* (12), *Knoblauch* (58), *Mandelbaum* (76), *Herzog* (42), *Hart* (40) und andere] gefundenen Zellanhäufungen in der Muskulatur als Folge des krankmachenden Agens [*Hart* (40)], so können die angeführten Schwellungen leicht auf eine starke, lymphoide Infiltration zurückgeführt werden, wodurch vielleicht noch der Abfluß der Lymphe gestaut wurde.

Ausbreitung:

Sämtliche, quergestreiften, willkürlichen Muskeln können von der Myasthenie befallen werden, wodurch die hauptsächlichsten Symptome zustande kommen. Ich beschreibe im folgenden, welche Muskeln im vorliegenden Falle befallen waren und erwähne dabei entsprechende Erscheinungen in der Literatur.

Augenmuskulatur: Paresen der Mm. levator palpebrae sin., rectus int. sin. et dext., rectus sup. sin. waren die ersten Zeichen der Erkrankung. Später kamen noch Schwäche der anderen äußeren Augenmuskeln und mangelhafte Konvergenz hinzu. In der Kasuistik findet sich in den allermeisten Fällen die Angabe, daß die äußeren Augenmuskeln am Prozeß teilnahmen. Vollständiges Verschontsein der äußeren Augenmuskeln erwähnt *Hey* (43). *Bielschowsky* (5) fand in einem Fall assoziierte Lähmungen, und wollte daraus auf einen zentralen Sitz der Erkrankung schließen. Unvollkommene Konvergenz erwähnen auch *Bielschowsky* (5) und *Gowers* (36). In einem Fall von *Curschmann* (20) blieb die Myasthenie dauernd auf die Augenmuskeln lokalisiert, wie auch bei *Spiller* (117). *Curschmann* stellte daher eine „rein ophthalmoplegische Form der Myasthenie“ auf.

Einer ausgiebigen Diskussion liegt das Befallensein der *inneren* Augenmuskeln zu Grunde. Die rasche Ermüdbarkeit beim Lesen feiner Druckschrift, die Patientin angibt, braucht nicht unbedingt auf der Ermüdung der Akkomodation zu beruhen, sondern kann auch durch die Ermüdung der Konvergenz bedingt sein. In der Literatur sind über andere Symptome von

Seiten der inneren Augenmuskeln verschiedene Angaben zu finden. Ermüdung der Akkomodation wurde beobachtet von *Kojewnikoff* (59), *Ketly* (56), *Mendel* (82). Träge Lichtreaktion erwähnt *Rad* (101). *Mendel* (82) beobachtete eine schöne myasthenische Lichtreaktion: anfangs reagierte die Pupille prompt auf Licht, nach einigen Versuchen aber nur noch langsam und schwach; völliges Ausbleiben des Reflexes konnte er aber nicht hervorrufen; nach einer kurzen Ruhepause trat die Reaktion wieder prompt auf. Myasthenische Pupillenreaktion erwähnt auch *Boldt* (7), *Markeloff* (78).

Facialismuskulatur: Die mimische Gesichtsmuskulatur ist in der Großzahl der Fälle erkrankt. Sehr oft aber nicht in ihrer Gesamtheit, sondern der Prozeß ist auf einzelne Muskeln lokalisiert. In unserem Fall war die gesamte Facialismuskulatur von großer Schwäche befallen. Nur der M. front. war intakt. Dagegen war der M. orbicularis oculi sehr schwach, sodaß zeitweise ein Lagophthalmus resultierte. Auch der M. orbicularis oris war kraftlos, der Lippenschluß gab dem von innen her wirkenden Luftdruck sofort nach. Der rechtsseitige M. zygomaticus war stärker paretisch als der linke. *Gowers* (36) hat das bei Paresen der beiden Mm. zygomatic. zustande kommende Lachen als „Nasenlächeln“ bezeichnet. Da die Mundwinkel nicht nach außen gezogen werden, die Nasolabialfalten also fehlen, so beschränkt sich das Lachen hauptsächlich auf das Emporziehen der Oberlippe, wodurch das Nasenlächeln ausgezeichnet ist. Schwäche der Facialismuskulatur fehlt z. B. bei *Schlesinger* (108).

Die Kaumuskulatur zeigte von Anfang an eine geringe Schwäche, wozu die hochgradige Ermüdbarkeit kam. In einem späteren Stadium war sie sogar paretisch, so daß der Unterkiefer schlaff herunterhing. Auch in der Literatur ist das Befallensein der Kaumuskulatur fast durchwegs erwähnt. Parese derselben berichtet z. B. *Suckling* (123).

Die Zungenmuskulatur ist ebenfalls häufig befallen. Es sind aber meistens nicht alle Zungenbewegungen in gleicher Weise ergriffen. Unser Fall zeigte im Beginn der Erkrankung nach Ermüdung nur Einschränkung der Seitwärtsbewegungen. In einem späteren Stadium war dagegen das Herausstrecken der Zunge unmöglich, während die andern Bewegungen intakt waren. Bei einem Fall von *Clifford* (16) bestanden Zungenerscheinungen nur anfangs, in späteren Stadien funktionierte die Zungenmuskulatur wieder normal.

Die Gaumenmuskulatur war in unserem Fall zu Beginn der Krankheit normal; bei der nach 6 Jahren eingetretenen Verschlimmerung zeigte sich aber die Beteiligung der Gaumenmuskulatur deutlich am Zurückfließen der Flüssigkeit durch die Nase und an dem näselnden Beiklang der Stimme. *Remak*

(103) sah, daß bei der Intonation das Gaumensegel sehr rasch versagte. In der Kasuistik fehlen Gaumensymptome in einer Reihe von Fällen, so z. B. bei *Shaw* (112), *Goldflam* (34), *Sukling* (123), *Mailhouse* (75), *Feinberg* (29), *Campbell* (14).

Die Schluckmuskulatur war im vorliegenden Falle schon früh ergriffen und verursachte starke Beschwerden. In der Literatur finden sich ebenfalls sehr häufig Angaben über das Vorkommen von Schluckstörungen. *Oppenheim* (88) mußte zur Anwendung der Schlucksonde greifen; die dadurch verursachte Anstrengung des Patienten führte zum Exitus.

Die Kehlkopfmuskulatur ist ebenfalls oft ergriffen. Die Sprachstörungen, die unsere Patientin zeigte, sind alle in den Gaumen-Mund-Zungen-Lippenapparat zu lokalisieren. Auf ein Befallensein der Kehlkopfmuskulatur ließen also keine Symptome schließen. Die laryngoskopische Untersuchung ergab ebenfalls keinen positiven Befund. *Hoppe* (47) konstatierte eine Schwäche der Abduktoren und Adduktoren, *Dreschfeld* (24) eine solche der Adduktoren, *Bernhard* (4) eine Stimmbandlähmung rechts, *Punton* (100) eine solche links. Sprachstörungen fand auch *Strümpell* (122), und in den Fällen von *Kalischer* (52), *Faiersztajn* (27) und *Goldflam* (33) entstand Aphonie.

Die Atemmuskulatur, sowohl die Mm. intercostales und das Zwerchfell, als auch die respiratorischen Hilfsmuskeln nehmen in unserem Falle ebenfalls an der Schwäche und leichten Erschöpfbarkeit teil. Durch starke körperliche Anstrengungen konnten keine verstärkten Atembewegungen hervorgerufen werden; ferner sind die Anfälle von Dyspnoe auf die Ermüdung der Atemmuskulatur zurückzuführen. Das Vorkommen solcher Fälle wird in der Literatur bestätigt. *Levi* (69) konnte nach Anstrengungen verminderte Zwerchfellexkursionen in einem Fall direkt nachweisen. *Laquer* (67) fand eine Zwerchfellparese und kraftlose Exspiration.

Die Nacken- und Halsmuskulatur erkrankt in den meisten Fällen. So konnte unsere Patientin in den späteren Stadien beim Liegen den Kopf nicht mehr vom Kissen heben.

Die Muskulatur des Stammes ist, wie in den meisten bekannten Fällen auch in unserem Fall von der Schwäche und Erschöpfbarkeit ergriffen. Man findet alle Uebergänge von den leichtesten Erscheinungen bis zur absoluten Unmöglichkeit zu stehen, wo die Kranken einfach zusammensinken.

Die Extremitäten beteiligen sich ebenfalls in den meisten Fällen. Ueber die Unterschiede, die sie in der Verteilung der Symptome auf einzelne Muskelgruppen geltend machen, habe ich schon weiter oben berichtet. *Punton* (100) erwähnt einen Fall mit Freibleiben der Extremitäten, *Grund* (37) einen solchen, wo die Erscheinungen auf die Extremitäten lokalisiert blieben.

Störungen von Seiten der Blasenmuskulatur wurden auch in unserem Falle beobachtet. Die Patientin litt an Incontinentia urinae, die dann zu einer Cystitis führte. Blasenschwäche erwähnen auch *Buzzard* (12), *Lewandowsky* (70), *Rad* (101). *Oppenheim* (88) ist der Ansicht, daß die glatte Muskulatur an der Ermüdung nicht teilnehme und er betrachtet deshalb die Blasenstörungen als nicht zur Myasthenie gehörig. Gibt man diese Ansicht auch zu, so besteht doch die Möglichkeit, daß die Blasenschwäche durch Erlahmen des quergestreiften M. sphincter vesicae ext. zustande kommt.

Reflexe: das Verhalten des Pupillarreflexes habe ich oben erwähnt.

Der Gaumenreflex war im Anfang der Erkrankung normal. Später, als auch die andern Gaumensymptome in Erscheinung traten, fehlte er. Es ist dies leicht erklärlich, die Ursache ist nicht etwa in der Reizleitung zu suchen, sondern in der Erschöpfbarkeit der Muskulatur.

Der Patellarreflex war im vorliegenden Falle normal. Die Erschöpfbarkeit der Patellarreflexe wurde in mehreren Fällen deutlich beobachtet, so z. B. bei *Kalischer* (52), *Collins* (18), *Osann* (91), *Burr* (11), *Strümpell* (122), *Markeloff* (77), *Curschmann* (20).

Hannemann (39) beschreibt das Fehlen des Achillesreflexes.

Der *Babinski*'sche Reflex fehlt wie in unserem auch in den anderen in der Literatur erwähnten Fällen. Fußklonus fanden entgegen unserer Beobachtung *Shaw* (112) und *Goldflam* (34).

Das Befallensein der glatten Muskulatur rechnet *Oppenheim* (88) nicht zum Bilde der Myasthenie. Dem gegenüber postuliert *Markeloff* (77), die Erscheinungen von Seiten der glatten Muskulatur in das Krankheitsbild einzubeziehen. Er stützt sich dabei auf die in der Literatur beschriebenen Fälle, in denen abnorme Funktionen der Blasen- und der Augenmuskeln beobachtet wurden. Die entsprechenden Angaben habe ich bereits angeführt.

Die Ausdehnung des Krankheitsprozesses auf die Herzmuskulatur wird ebenfalls von *Markeloff* verfochten. In unserem Falle konnten Herzstörungen nicht beobachtet werden, außer den Symptomen der schon lang bestehenden Mitralinsuffizienz. *Markeloff* gibt 3 von ihm selbst beobachtete Fälle an, bei denen er durch körperliche Anstrengung Pulsschwankungen und Arrhythmie hervorrufen konnte. In der Kasuistik begegnet man Herzstörungen bei *Mendel* (82), *Senator* (110), *Knoblauch* (58). *Levi* (69) wies eine nach leichten Anstrengungen eintretende Vergrößerung des Herzschattens nach. Der Kranke von *Dupré* et *Pagniez* (25) starb unter den Zeichen eines plötzlichen Herzkollapses.

Auf Funktionsanomalien der Sensibilität und der Sinnesorgane macht *Markeloff* (77) aufmerksam. In der großen Mehrzahl der Fälle war die Sensibilität, wie in unserem Falle, normal. Störungen erwähnt dagegen *Senator* (110), der eine anästhetische Zone am Kinn feststellte. *Buzzard* (12) beobachtete Paraesthesien und Gürtelgefühl. *Markeloff* selbst und *Albertoni* (1) sahen ein rasches Nachlassen der Hautempfindlichkeit bei der elektrokutanen Sensibilität.

Schmerzen wurden öfters beobachtet. Unsere Patientin klagte sehr oft über Kopfschmerzen, andere Schmerzen gab sie keine an. Rheumatoide Schmerzen fanden *Hey* (43), *Buzzard* (12), *Sossedorf* (16) und andere.

Geruch, Gehör, Geschmack und Gesicht waren in unserem Falle normal. *Markeloff* (77) konnte bei wiederholter Prüfung in einem Falle eine zunehmende Einschränkung des Gesichtsfeldes feststellen; auch *Pel* (94) fand nach Ermüdung eine Gesichtsfeldeinschränkung. Ueber rasche Ermüdbarkeit der Geschmacksempfindung berichtet *Markeloff* (77), ebenso über eine rasche Ermüdbarkeit des Hörorganes bei Knochenleitung. Daß solche Befunde nicht häufiger erhoben wurden, führt *Markeloff* einfach auf die mangelnde genaue Untersuchung zurück.

Daß bei Myasthenie auch Anomalien des Seelenlebens vorkommen, haben schon frühere Beobachter mitgeteilt, betrachteten aber die psychischen Erscheinungen nicht als zur Myasthenie gehörig. *Markeloff* dagegen bezieht sie in das Krankheitsbild ein. Er beobachtete in einem Fall ein Bild, das einer Dementia praecox ähnlich war, in einem anderen Falle einen apathischen Zustand. *Albertoni* (1) stellte einen langsameren Ablauf der intellektuellen Fähigkeiten fest, und *Jung* (cit. bei Markeloff) konstatierte bei wiederholt vorgenommenen Prüfungen der Associationsgeschwindigkeit eine Verlangsamung derselben.

Es besteht nun die Frage, wie weit die hauptsächlich auf *Oppenheim* (88) beruhende, bisherige Ansicht über die Symptomatologie der Myasthenie im Sinne der Anschauungen von *Markeloff* (77) revidiert werden muß. Es läßt sich in den Anschauungen über die Pathogenese der Myasthenie ebenfalls eine starke Wandlung nachweisen. Noch vor der Zeit, in der *Oppenheim* seine Ansicht in der Monographie festlegte, wurde die Myasthenie von der „bulbären Lokalisation“ weg in die Muskulatur verlegt. Die neuesten Anschauungen suchen nun die Pathogenese zum größten Teil und auch mit dem größten Erfolge in innersekretorischen Störungen. Stimmt nun diese Ansicht, und betrachtet man einige andere Krankheiten, die sicher auf Störungen der innersekretorischen Drüsen beruhen, z. B. den Morbus Basedow, den Kretinismus, den Status thymo-lymphaticus, so ist ein dogmatisches Einengen der Symptomatologie auf die

quergestreifte, willkürliche Muskulatur nicht aufrecht zu erhalten. Daß die glatte Muskulatur und der Herzmuskel an der Erkrankung teilnehmen, liegt besonders nahe, zumal da die in den quergestreiften Muskeln oft gefundenen lymphoiden Infiltrationen auch in diesen Organen nachgewiesen wurden *[Hart* (40)]. Weniger gewiß ist die Beteiligung der sensiblen Nerven, der Sinnesorgane und der psychischen Tätigkeiten. Speziell auf diese Verhältnisse gerichtete Untersuchungen müssen in dieser Beziehung noch Klarheit schaffen.

Die morphologische *Untersuchung des Blutes* ergab in unserm Falle am 18. November 1916 eine relative Lymphocytose von 48%. Die Gesamtzahl der Leukocyten betrug 8400. Davon waren neutrophile Polymorphkernige 4116 = 49%, eosinophile Polymorphkernige 84 = 1%, Lymphocyten 4030 = 48%, Uebergangsformen 160 = 2%. Weitere Angaben über Blutbefunde habe ich nur bei *Cohn* (17) und bei *Pel* (94) gefunden. *Pel* sah an Tagen mit besonders schweren Krankheitserscheinungen die Gesamtzahl der Leukozyten ansteigen bis auf 16,000, während sie in den beschwerdefreien Tagen nur 6000 bis 7000 betrug. Die Koinzidenz der Leukocytenschwankungen mit den Schwankungen der Krankheitserscheinungen läßt auf gewisse Beziehungen zwischen der Leukocytose und der Myasthenie schließen. *Cohn* fand ebenfalls eine Leukocytose.

Den Blutzucker fanden *Rolly* und *Oppermann* (106) in einem Falle von Myasthenie erhöht.

Stoffwechseluntersuchungen: Markeloff (77) und *Halpern* (38) machen auf das Verhalten des Calcium-Stoffwechsels aufmerksam. Beide Autoren stellen einen Calcium-Ueberschuß des Körpers fest und bringen ihn in Zusammenhang mit Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse. *Bookman* and *Epstein* (8) fanden dagegen normalen Stoffwechsel für Ca, Mg, P, S, N. Die Ausscheidung von Kreatinin war in ihrem Falle vermindert, die von Kreatin erhöht. Auch *Diller* and *Rosenbloom* (22) weisen auf eine zu geringe Ausscheidung von Kreatinin hin.

Kauffmann (54) stellte das Vorkommen von Para-Milchsäure im Blut und in geringer Menge auch im Harne fest.

Ueber den Grundumsatz hat *Löffler* (73) an unserem Falle Untersuchungen angestellt und dabei folgendes gefunden:

		8. VI. 16	13. VI. 16	13. VI. 16	Mittel	Vergl. Person 26 jähr. Frau 164 cm
g CO_2	pr. Std.	15,7	15,81	17,07	—	—
g O_2	„ „	15,7	15,55	14.25	—	—
Lt. CO_2	„ „	7,98	8,05	8,70	—	—
Lt. O_2	„ „	10,97	10,88	9,97	—	—
ccm CO_2	„ Min.	133,0	134,0	145,0	—	—
„ O_2	„ „	183,0	181,0	166,0	—	—

	8. VI. 16	13. VI. 16	13. VI. 16	Mittel	Vergl. Person 26 jähr. Frau 164 cm
$\frac{CO_2}{O_2}$	0,728	0,740	0,873	—	—
ccm CO_2 „ kg u. M.	2,42	2,43	2,63	2,49	2,49
„ O_2 „ „ „ „	3,33	3,29	3,02	3,31	3,31
Gewicht kg	55,0	55,0	55,0	—	53,8
Temperatur	36,5	36,4	—	—	—
Puls	100	92	—	—	—
Respiration	20	22	—	—	—

„Die Nüchternwerte für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduktion stimmen vollständig überein mit denjenigen der Vergleichsperson. Der Grundumsatz muß als normal gelten. Diese Feststellung ist auffallend im Hinblick darauf, daß die Muskulatur die Hauptmenge des funktionierenden Protoplasmas darstellt, und gerade die Muskulatur bei Myasthenie in erster Linie beteiligt erscheint."

Der *Verlauf* der Myasthenie erstreckt sich meist über Jahre. Starke und langdauernde Remissionen sind nicht selten. Auch die Stärke der einzelnen Symptome schwankt ganz unabhängig vom Krankheitsverlauf. Bei unserer Patientin begann die Erkrankung in den Augenmuskeln. *Hun, Bloomer* und *Streeter* (49) haben berechnet, daß sich der Beginn in etwa 40% der Fälle in den Augenmuskeln, in etwa 30% in der Extremitätenmuskulatur lokalisiert. Erst 1 Jahr später erkrankten bei unserer Patientin auch die Muskulatur des Rumpfes und der Extremitäten. *Karplus* (53) erwähnt einen Fall, der 20 Jahre lang auf die Augenmuskeln beschränkt blieb, bevor er sich weiter ausbreitete. Weitaus die meisten Fälle verlaufen chronisch. Unsere Kranke starb 16 Jahre nach Ausbruch der Krankheit an einer Grippe-Pneumonie. Die Myasthenie war als erschwerende Komplikation sicher von Bedeutung; zu stark darf man ihre Wirkung aber nicht veranschlagen, denn der Exitus war durch den Lungenbefund allein hinreichend begründet.

Sehr schnell verlaufende Fälle findet man in der Kasuistik wenige, *Widal* et *Marinesco* (134) melden einen Fall mit einer Krankheitsdauer von 14 Tagen, *Dorendorf* (23) einen solchen von 29 Tagen.

Die unmittelbare Todesursache ist meist ein Versagen der Atmung. Oft tritt der Exitus ganz unerwartet während eines Anfalles von hochgradiger Erschöpfung der Atemmuskulatur ein.

Von einem geheilten Fall berichtet *Csiky* (19). Bei diesem Patienten hatte sich im Anschluß an eine Influenza eine Krankheit entwickelt, die vom Autor als Myasthenie angesprochen wird. Nach einer Dauer von 5 Monaten trat vollständige Heilung ein, so daß der Patient militärdiensttauglich wurde.

Aetiologie und Pathogenese: Der Ausbruch der Erkrankung hatte sich bei unserer Patientin unmittelbar an einen Schub eines Gelenkrheumatismus angeschlossen. Auch in der Literatur finden sich sehr häufig Angaben über unmittelbar dem Ausbruch vorhergehende Infektionskrankheiten. So trat der Ausbruch der Krankheit bei *Remak* (103) nach Influenza, bei *Sinkler* (114) nach Typhus, bei *Grund* (37), *Kramer* (64), *Gerson* (32) nach Diphtherie auf, *Ketly* (56) fand unter 134 Fällen, 26mal eine vorhergegangene Infektionskrankheit. *Taylor* (124) beschreibt einen Fall der einen Maler betrifft, welcher Bleikoliken, Bleilähmung und Bleigicht durchgemacht hatte. Außerordentliche körperliche Anstrengungen erwähnen *Hey* (43) und *Pel* (95). *Cohn* (17) sah eine Myasthenie auftreten im Anschluß an eine Entbindung; *Goldflam* (34) beobachtete einen Rückfall nach einer Entbindung. Eine andere Patientin *Goldflam's* machte während der Myasthenie 3 Graviditäten durch, und während jeder Gravidität traten starke Remissionen ein. Ueber den Geburtsverlauf konnte ich keine Angaben finden. Einschlägige Beobachtungen hätten auch theoretisches Interesse wegen der Frage einer Mitbeteiligung der glatten Muskulatur am Krankheitsbild.

Oppenheim (88) schreibt dem Bestehen von kongenitalen Entwicklungsstörungen und von neuropathischer Diathese eine große Bedeutung zu. Er selbst beobachtete einen Fall mit gespaltenem Gaumen, einen andern mit Polydaktylie. *Curschmann* und *Hedinger* (21) fanden sexuellen Infantilismus, *Pulay* (99) Hyperplasie der Genitalien. In unserem Falle bestand eine vorzügliche körperliche Entwicklung.

Eine muskuläre Theorie stellte *Knoblauch* (58) auf. Er beobachtete bei der Myasthenie das Vorkommen zwei verschiedener Arten von Muskelfasern: helle, rasch ermüdende Fasern, und rote, ausdauernde Fasern. Die MyaR soll die normale Reaktion der hellen Muskelfasern sein, und die Myasthenie soll auf einer Umwandlung der roten in helle Muskelfasern beruhen.

Die Forschungen über die Funktion der endokrinen Organe hat ganz neue Anschauungen über die Pathogenese der Myasthenie gebracht. Eine Einwirkung der Thymus war schon lange Zeit angenommen worden, wegen der Thymusbefunde von *Laquer* und *Weigert* (67). Diese betrachteten aber die lymphoiden Infiltrationen als Metastasen des *Thymustumors.*

Außer den klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden *[Massalongo* (80) gibt in einer Statistik an, daß in 55% der Fälle Thymuspersistenz gefunden wurde] sprechen noch andere Resultate für die Bedeutung der Thymus, so die bereits erwähnten Versuche von *Klose* und *Vogt* (57), die durch Thymektomie bei Hunden rasche Ermüdbarkeit hervorriefen. *Müller* (86) konnte im Institut *Asher's* durch Injektion von Thymo-

glandol und Thymusextrakten auf die normale Ermüdung einwirken: in einigen Fällen verstärkten sich die Kontraktionen der Muskeln wieder bei der Injektion, in anderen Fällen trat wenigstens das Nachlassen derselben viel langsamer ein. Freilich konnten diese Resultate nur erhalten werden, wenn die Muskulatur vor der Injektion nicht schon allzu erschöpft war. Der therapeutische Erfolg *Schuhmacher*'s (109) durch Thymektomie bei einer myasthenischen Patientin spricht ebenfalls für die Wichtigkeit der Thymus. In welcher Richtung die Funktionsstörungen der Thymus aber zu suchen sind, ist noch nicht aufgeklärt.

Daß die Schilddrüse ebenfalls eine Rolle spielt bei der Myasthenie, wurde schon durch die klinischen Tatsachen der häufigen Kombination von Myasthenie mit Morbus Basedow wahrscheinlich gemacht. Solche Kombinationen wurden beobachtet von *Rennie* (105), *Loeser, Meyerstein, Brissaudet* et *Lantzenberg* (10), *Schuhmacher* (109), *Tobias* (127). Bei *Curschmann* (20) und in unserm Fall findet sich Struma ohne Basedow.

In der französischen und englischen Literatur findet man viele Angaben, die auf die Nebennieren hinweisen. *Landouzy* (66) fand leichte Addisonsymptome bei Myasthenie. *Bookman* and *Eppstein* (8) betrachteten Pigmentation der Mundschleimhaut und Bronzefärbung der Haut als typisches Merkmal bei Myasthenie. Auch *Stern* (120) beobachtete Hautpigmentierung und andere Addisonsymptome. *Froboese* (31) bezieht die Myasthenie auf eine chromaffine Hypofunktion. Auch *Sézary* (111) bezeichnet die Nebenniere wenigstens für einen Teil der Fälle als Ursache der Myasthenie. *Hoskins* and *Wheeton* (48) erzeugten durch Exstirpation der Nebennieren beim Hunde myasthenische Erscheinungen. Auch *Asher* (136) hat durch seine neuesten Untersuchungen Beziehungen zwischen Nebennieren und Muskelermüdung aufgedeckt.

Daß *Markeloff* (78) durch Injektion von Nebenschilddrüsen-Extrakten MyaR erzeugen konnte, habe ich schon früher erwähnt. Interessant ist ferner der Versuch *Chvostek*'s (15), die Myasthenie der Tetanie gegenüber zu stellen.

Von einer neuen Seite hat *Parhon* (93) die Fragen in Angriff genommen. Er wandte die *Abderhalden*'sche Abbaureaktion an und fand dabei einen Abbau von Muskel, Thymus und Parathyreoidea.

Orzechowsky (90) und *Stern* (120) sind der Ansicht, daß nicht eine Funktionsanomalie einer einzigen endokrinen Drüse die Ursache sei, sondern daß diese in der Korrelation verschiedener Drüsen gelegen sei.

Therapie: Die Beurteilung des Erfolges therapeutischer Maßnahmen bei einer Krankheit mit so chronischem Verlaufe

und mit solcher Neigung zu spontanen, lang andauernden Remissionen ist eine recht schwierige. Auch ein anderer Punkt erschwert die Beurteilung: die anscheinend bedeutende Suggestibilität der Kranken und die Kombination mit funktionellen Erscheinungen, wie sie bei so langdauernden Krankheiten fast in der Regel vorkommen. Wir finden in der Literatur von den verschiedensten Autoren, und bei Verwendung der verschiedensten Mittel sehr häufig die Angabe, daß die betreffende Medikation zwar anfangs günstig gewirkt, nach kurzer Zeit aber versagt habe. Augenfällig ist der Einfluß der Suggestion auch in unserem Falle in Erscheinung getreten. Die Patientin erhielt eine Injektion von Thorium in die rechte V. mediana cubiti. Daraufhin gab sie an, daß sie sich im rechten Arm viel kräftiger fühle.

Ausgiebige Schonung und Bettruhe scheinen von günstigem Einflusse zu sein. Während des ersten Spitalaufenthaltes hatte sich mit Einsetzen von Bettruhe und Strychninmedikation eine lang dauernde Remission ausgebildet. Auch in späterer Zeit war der günstige Einfluß der Ruhe wenigstens auf das subjektive Befinden nicht zu verkennen. Die Steigerung der Beschwerden nach unruhigen, schlaflosen Nächten weist ebenfalls auf den günstigen Einfluß der Ruhe hin. Im Jahre 1916 konnte aber auch langdauernde Bettruhe keine Besserung herbeiführen.

Eisen, Arsen, auch Nährpräparate und Tonica wurden besonders in früherer Zeit häufig versucht, um auf das Allgemeinbefinden einzuwirken, zeigten aber nie einen größeren Erfolg.

Faradische Reizung der Muskulatur scheint von vorneherein ohne Erfolg zu sein. Sogar ein einschleichender galvanischer Strom verursachte in unserem Falle eine so starke Ermüdung, daß der Versuch abgebrochen werden mußte. Die zentrale Galvanisation dagegen wurde z. B. auch von *Oppenheim* (88) empfohlen. In unserem Falle wurde ein konstanter Strom von 1 mm A. zuerst durch die Schläfen, dann quer durch den Hals geschickt. Die Patientin glaubte eine Besserung zu spüren, besonders in den Augenmuskeln, objektiv blieb der Status unverändert.

Rautenberg (102) versuchte das von *Weichardt* (131) hergestellte Ermüdungs-Antitoxin; anfänglich trat eine Besserung ein, die aber bald nachließ.

Da in unserem Falle an die Möglichkeit eines Thymustumors gedacht wurde, wurden Thorium-Injektionen versucht. *Falta, Kiser* und *Zehner* (28) hatten bei Lymphomen, *Czerni* und *Caan* bei bösartigen Lymphdrüsentumoren, *Hirschfeld* (44) bei einem Lymphogranulom gute Erfolge mit Thorium X gemeldet. Unsere Patientin erhielt zweimal je 1000 und später einmal 1500 elektrostatische Einheiten Thorium X intra-

venös injiziert. Ein Erfolg blieb aus. Bei den ersten beiden Injektionen wurden die Veränderungen des weißen Blutbildes verfolgt. Es zeigte sich nach der ersten Injektion ein starker Leukocytensturz, nach der zweiten Injektion ein etwas schwächeres Absinken der Leukocytenzahlen. Diese Ergebnisse stimmen mit den von *Silva Marello* (113) gefundenen Resultaten überein.

Von großer Bedeutung für die therapeutischen Versuche war die Vermutung der endokrinen Genese der Myasthenie. Bei unserer Patientin wurden sowohl Thymoglandol als auch Thyreoidin-Tabletten versucht. Die Medikation wurde über 3 Monate fortgesetzt, ohne daß irgend ein Erfolg hätte nachgewiesen werden können.

Landouzy (44) gab 14 Tage lang Nebennieren-Pulver bei einem Fall mit leichten Addison-Erscheinungen. Eine anfängliche Besserung machte bald einer stärkeren Verschlimmerung Platz. *Bookman* and *Epstein* (8) berichten über Versuche mit Nebenniere, Thymus, Ovarium, Hoden, immer mit negativem Erfolg.

Von *Markeloff* (77) wird die Darreichung von Natrium formicicum oder citricum als erfolgreich angesehen. *Schuhmacher* (109) berichtet von einer Heilung nach Exstirpation eines Thymustumors.

Zusammenfassung.

Die Symptomatologie, der klinische Verlauf, sowie das elektrische Verhalten der Muskulatur zeigen das typische Bild einer Myasthenia gravis pseudoparalytica. Interessant ist das Auftreten von vorübergehenden Schwellungen der Zunge, worüber ich in der mir zugänglichen Literatur keine Beobachtungen finden konnte. Sie sind wahrscheinlich auf eine, durch akute Steigerung der Krankheit hervorgerufene lymphoide Infiltration mit Lymphstauung zurückzuführen. Im weißen Blutbild fanden wir eine relative Lymphocytose. Messung des Grundumsatzes ergab normale Werte für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduktion. Die Sichtung der Literatur über das Verhalten der myasthenischen Muskulatur gegenüber dem elektrischen Strom ergibt teilweise divergierende Ansichten. Da ferner der myasthenischen Reaktion ähnliche, nur quantitativ verschiedene Erscheinungen auch bei Gesunden gefunden wurden, ist der Begriff „myasthenische Reaktion“ auch in quantitativer Hinsicht festzulegen. Therapeutisch wurden in unserem Falle neben der üblichen Therapie mit Hinsicht auf eine, vielleicht endokrine Genese der Erkrankung, Thymoglandol und Thyreoidin versucht, ohne Erfolge aufweisen zu können. Auch die intravenösen Injektionen von Thorium X blieben ohne Einfluß auf den Krankheitsverlauf.

Literatur:

1. Albertoni: Sulla malattia di Erb. Bollet. delle Scienze mediche. 1906. Ref. Neurol. Zbl. 1906. — 2. Asher: Grundlagen der Hormontherapie. S. m. W. 1920. — 3. Batten: Cas de Myasthenie grave. Proceeding of the Society of Medicine. 1917. Ref. Revue neurologique. 1919. — 4. Bernhardt: Myasthenia gravis pseudoparalytica. B. kl. W. 1890. — 5. Bielschowsky: Die Augensymptome bei der Myasthenie. M. m. W. 1904. — 6. Boidin et Trotin: Azotémie à forme de Myasthénie grave. Comptes-rendues des séances de la société méd. des hôpitaux de Paris. Ref. Neurol. Zbl. 1917. — 7. Boldt: Ueber einen Fall von myasthenischer Paralyse. Mschr. f. Psych. u. Neurol. 1906. Bd. 19. — 8. Bookman and Epstein: The metabolism in a case of myasthenia gravis with considerations on the administration of calcium and of glandular preparations. Amer. journ. med. scienc. 1916. Ref. Neurol. Zbl. 1917. — 9. Borgherini: Ueber Myasthenia gravis. Neurol. Zbl. 1907. — 10. Brissaud et Lantzenberg: Le syndrome bulbaire d'Erb. Arch. gén. de méd. 1897. — 11. Burr: A case of myasthenia gravis with autopsy. The journ. of nervous and mental disease. 1904. — 12. Buzzard: The clinical history and post mortem examination of five cases of myasthenia gravis. Brain. 1905. — 13. Bychowsky: Ein Fall von rezidivierender Ptose mit myasthenischen Erscheinungen in den Extremitäten. D. Zschr. f. Nervhlk. 1912. — 14. Campbell and Bramwell: Myasthenia gravis. Brain. 1900. — 15. Chvostek: Myasthenia gravis und Epithelkörperchen. W. kl. W. 1908. — 16. Clifford Albutt: Myasthenia gravis. System of medicine. 1899. — 17. Cohn: Ein Fall von Myotonie, Myasthenie und Dystrophie. Archiv für Psychiatrie. 1906. Bd. 41. — 18. Collins: Myasthenia gravis. Intern. Med. Magazin. 1896. — 19. Csiky: Ein geheilter Fall von Myasthenia gravis. Orvosi hetilap. 1912. Bd. 53. Ref. Zbl. f. inn. M. 1913. VI. — 20. Curschmann: Zur Diagnose der myasthenischen Paralyse. Zschr. f. Neurol. u. Psych. 1919. — 21. Curschmann und Hedinger: Ueber Myasthenie bei sexualem Infantilismus, und über myasthenische Reaktion. D. Arch. f. klin. M. 1905. Bd. 85. — 22. Diller and Rosenbloom: Metabolism studies in a case of myasthenia gravis. Amer. journ. of the med. sciences. 1914. Ref. Neurol. Zbl. 1916. — 23. Dorendorf: Ein Fall von Myasthenia gravis mit akutem Verlauf. D. m. W. 1902. — 24. Dreschfeld: On a case of polioencephalomyelitis without any anatomical lesions. British med. Journ. 1893. — 25. Dupré et Pagniez: Myasthénie hypotonique mortelle. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière. 1905. — 26. Erb: Zur Kasuistik der bulbären Lähmung. Arch. f. Psych. Bd. 9. — 27. Faiersztajn: Beiträge zur Kenntnis der Myasthenie und der verwandten Symptomenkomplexe. Tübingen. 1902. — 28. Falta, Kiser, Zehner: Ueber Behandlung von Lymphdrüsentumoren mit Thorium X. M. K. 1912. — 29. Feinberg: Ueber Myasthenia gravis. Neurol. Zbl. 1900. — 30. Flora: Ricerche sperimentali sull'affaticamento elettrico muscolare e sulla reazione miastenica. Riv. critic. di clin. medic. 1902. — 31. Froboese-Thiele: Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica in Kombination mit erheblichen Stoffwechselstörungen endokriner Genese. D. Zschr. f. klin. M. 1918. Bd. 86. — 32. Gerson: Aetiologie der myasthenischen Bulbärparalyse. B. klin. W. 1916. — 33. Goldflam: Ueber eine eigentümliche Form von periodischer, familiärer, wahrscheinlich auch toxischer Paralyse. Zschr. f. klin. M. 1891. — 34. Goldflam: Weiteres über die asthenische Lähmung. Neurol. Zbl. 1902. — 35. Gowers: Myasthenie und Ophthalmoplegie. D. m. W. 1902. — 36. Gowers: Pseudomyasthenie of toxic origin. Review of

neurology and psychiatry. 1908. — 37. Grund: Ein auf Rumpf und Extremitäten beschränkter Fall von Myasthenia gravis. D. Zschr. f. Nervhlk. 1907. Bd. 33. — 38. Halpern: Zur Frage des Stoffwechsels bei Myasthenie. Medycyna. 1912. Ref. Zbl. f. inn. M. 1913. V. — 39. Hannemann: Ein Fall von Myasthenia pseudoparalytica gravis. Inaug.-Diss. Greifswald. 1915. — 40. Hart: Thymusbefunde bei Myasthenia gravis pseudoparalytica. Virch. Arch. f. path. Anat. 1915. 220. — 41. Harzer: Faradisch-elektrische und histologische Untersuchungsergebnisse an einem Fall von Myasthenie. D. Zschr. f. Nervhlk. 1913. Bd. 47. — 42. Herzog: Ueber die myasthenische Ermüdung auf Grund von Untersuchung des Aktionsstromes der Muskeln und des histologischen Befundes. D. Arch. f. klin. M. 1917. Bd. 123. — 43. Hey: Zur Kasuistik der Myasthenia gravis pseudoparalytica. M. m. W. 1903. — 44. Hirschfeld und Meidner: Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung des Thorium X. Zschr. f. klin. M. Bd. 77. — 45. Hoffmann: Ein Fall von Myasthenia gravis. D. m. W. 1909. — 46. Hoffmann: Ueber Ermüdungsreaktionen. Kongr. f. inn. M. 1914. Bd. 31. — 47. Hoppe: Ein Beitrag zur Bulbärparalyse. B. klin. W. 1892. — 48. Hoskins and Wheeton: Adrenal deficiency and the sympathetic nervous system. Amer. journ. of phys. 1914. Bd. 34. — 49. Hun, Bloomer, Streeter: Myasthenia gravis with report of the autopsy. Albany med. Annals. 1904. — 50. Jolly: Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica. B. klin. W. 1895. — 51. Jones: Un cas de myasthénie grave avec thymome. Journ. of the american medical association. 1916. Ref. Rev. neurol. 1919. — 52. Kalischer: Zur Kasuistik der asthenischen Bulbärparalyse oder Myasthenia pseudoparalytica. D. Zschr. f. Nervhlk. 1897. Bd. 9. — 53. Karplus: Ueber asthenische Ophthalmoplegie. Jb. f. Psych. 1897. — 54. Kauffmann: Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von myasthenischer Paralyse. Mschr. f. Psych. Bd. 20. — 55. Keller: Ueber die elektrische, myasthenische Reaktion. Zbl. f. inn. M. 1912. III. — 56. Ketly: Ueber die „myasthenische Paralyse" im Anschluß an zwei Fälle. D. Zschr. f. Nervhlk. 1906. Bd. 31. — 57. Klose und Vogt: Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Beitr. z. klin. Chir. 1916. Bd. 69. — 58. Knoblauch: Wesen der Myasthenie. Frankf. Zschr. f. Path. 1909. — 59. Kojewnikoff: Zwei Fälle von asthenischer Bulbärparalyse. D. Zschr. f. Nervhlk. 1897. Bd. 9. — 60. Kollarits: Der myasthenische Symptomenkomplex. D. Arch. f. klin. M. 1902. Bd. 72. — 61. Köllner: Zwei Fälle von Myasthenia gravis pseudoparalytica. Diss. 1904. — 62. Köstner: Beitrag zur Lehre von der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung. Arch. f. Psych. 1899. Bd. 32. — 63. Krähenbühl: Ein Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica. Corr.-Bl. f. Schweiz. Aerzte. 1916. — 64. Kramer: Myasthenische Reaktion bei postdiphtherischer Lähmung. Neurol. Zbl. 1918. — 65. Kuh, Sydney, Brande: A contribution to the pathology of myasthenia gravis. Journ. of nerv. a. ment. dis. 40. 1913. — 66. Landouzy: Un cas de myasthénie. Revue neurolog. 1912. Bd. 20. — 67. Laquer und Weigert: Beiträge zur Lehre von der Erb'schen Krankheit. Neurol. Zbl. 1901. — 68. Leclerc et Sarvonat: Revue de médecine. 1905. — 69. Levi: Radiologische Untersuchungen über die Ermüdbarkeit des Herzens und des Zwerchfells bei Myasthenia gravis. Wien. klin. Rdsch. 1906. — 70. Lewandowsky: Handbuch der Neurologie. Berlin. 1911. — 71. Liefmann: Ein Fall von asthenischer Bulbärparalyse mit Sektionsbefund. D. Zschr. f. Nervhlk. 1902. Bd. 21. — 72. Link: Muskelpräparate von einem Fall von Myasthenia gravis. Neurol. Zbl. 1902. — 73. Löffler, Wilhelm: Ueber den Grundumsatz bei Störungen innersekretorischer Organe. Zschr. f. klin. M. Bd. 87.

— 74. Maggiora: Ueber die Gesetze der Ermüdung. Untersuchungen an Muskeln des Menschen. Arch. f. Anat. u. Phys. 1890. — 75. Mailhouse: A case of myasthenia pseudoparalytica gravis or asthenic bulbar paralysis. Boston med. and surg. journ. 1898. — 76. Mandlebaum and Celler: A case with inusual form of thymic tumor. Journal of experiment. medecine. 1908. — 77. Markeloff: Die Myasthenie. Arch. f. Psych. 1912. Bd. 49. — 78. Markeloff: Zur Pathogenese der Myasthenie (russisch 1912). Ref. Zbl. f. inn. M. 1913. Bd. 6. — 79. Massalongo: Clinica medica. 1902. Ref. Neurol. Zbl. 1903. — 80. Massalongo: La fisio-patologia della miastenia. Riforma medica. 1912. — 81. Mc Kendree: A case of myasthenia gravis. Ref. Neurol. Zbl. 1916. — 82. Mendel: Ein Fall von Myasthenia pseudoparalytica gravis. Neurol. Zbl. 1911. — 83. Meyer und Gottlieb: Die experimentelle Pharmakologie. 1920. — 84. Monrad-Krohn: Myasthenia gravis. Norks Magazin for Laegevidenks 29. 1918. Ref. Neurol. Zbl. 1919. — 85. Mosso: Ueber die Gesetze der Ermüdung. Untersuchungen an Muskeln des Menschen. Arch. f. Anat. u. Phys. 1890. — 86. Müller: Eine neue Funktion des innern Sekretes der Thymusdrüse. Zschr. f. Biol. 1917. Bd. 67. — 87. Murri: Stanchezza e miastenia. Rivista critica di clinica medica. 1902. Ref. im Neurol. Zbl. 1903. — 88. Oppenheim: Die myasthenische Paralyse. Berlin. 1901. — 89. Oppenheim: Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 6. Aufl. Berlin. 1913. — 90. Orzechowski: Nervenkrankheiten und innere Sekretion. Vortrag. Ref. Zbl. f. inn. M. 1913. Bd. 6. — 91. Osann: Klinisch-anatomischer Beitrag zur Kenntnis der myasthenischen Paralyse. Mschr. f. Psych. Bd. 19. — 92. Overend: Einfluß des Curare und Veratrins auf die quergestreifte Muskulatur. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1890. 26. — 93. Parhon: Sur la séro-réaction d'Abderhalden, dans la myasthénie Cpt.-rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. 1914. 76. — 94. Pel: Myasthenia pseudoparalytica mit Zungenatrophie nach Ueberanstrengung. B. klin. W. 1904. — 95. Myasthenia pseudoparalytica und Hyperleukocytose. D. m. W. 1907. — 96. Pemberton: Myasthenia gravis. M. m. W. 1910. — 97. Pic et Blanc-Perducet: Un cas de myasthénie grave progressive bulbospinale. Lyon méd. 1913. 120. — 98. Piper: Elektrophysiologie menschlicher Muskeln. 1913. — 99. Pulay: Ueber einen Fall von Myasthenia gravis mit Autopsie. Neurol. Zbl. 1919. 38. — 100. Punton: Asthenic bulbar palsy. Journ. of nerv. and ment. Diseases. 1899. — 101. Rad: Ueber Myasthenie. M. m. W. 1907. — 102. Rautenberg: Zur pathologischen Physiologie menschlicher Skelettmuskeln und über gewisse Beziehungen zur Funktion des Herzmuskels. D. Arch. f. klin. M. 1908. Bd. 93. — 103. Remak: B. klin. W. 1891. — 104. Rennie: Basedow and Myasthenie. Review of neurology and psychiatry. 1908. Ref. Neurol. Zbl. 1909. — 105. Rennie: Myasthenie gravis with exophthalmic goitre. Review of neurology and psychiatry. 1913. Ref. Zbl. f. inn. M. 1913. 6. — 106. Rolly und Oppermann: Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken. Biochem. Zschr. 1913. 48. — 107. Salle und Doramarus: Beiträge zur biologischen Wirkung des Thorium X. Zschr. f. klin. M. Bd. 78. — 108. Schlesinger: Zschr. f. klin. M. 1897. 32. — 109. Schumacher: Thymektomie bei Basedow und Myasthenie. Mitt. Grenzgeb. 1912. 25. — 110. Senator: Ein Fall von Bulbärlähmung ohne anatomischen Befund. Neurol. Zbl. 1892. — 111. Sézary: Les syndromes surréno-musculaires. Sem. méd. 1913. 33. — 112. Shaw: A case of bulbar paralysis without structural changes in the medulla. Brain 49. 1890. — 113. Silva Marello: Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung des Thorium X. insbesondere auf das Blut. Zschr. f. klin. M. Bd. 81. — 114. Sinkler:

Myasthenia gravis. Philad. med. journ. 1902. — 115. Sitsen: Myasthenia gravis pseudoparalytica. B. klin. W. 1906. — 116. Sossedorf: Contribution à l'étude du syndrome d'Erb. Thèse inaugurale Genève. 1896. — 117. Spiller and Bukman: Myasthenia gravis pseudoparalytica with paralysis confined to the ocular muscles. The amer. journ. of the med. sc. 1905. Ref. Revue neurol. 1905. — 118. Stcherbak: Des Symptomes dystrophiques dans la paralysie myasthénique. Revue neurol. 1909. — 119. Steinert: Ueber Myasthenie und myasthenische Reaktion. D. Arch. f. klin. M. 1903. Bd. 78. — 120. Stern: Zur Pathogenese der Myasthenie. Neurol. Zbl. 1914. 33. — 121. Stoeckelmacher: M. m. W. 1919. — 122. Strümpell: Ueber die asthenische Bulbärparalyse. D. Zschr. f. Nervhlk. 1895. Bd. 8. — 123. Suckling: Functional ophthalmoplegia with general paralysis and implication of cranial nerves in young women. The brit. med. journal. 1893. — 124. Taylor: Variations in the clinical course of cases of myasthenia. Ophthalmoskope. 1916. — 125. Testi: Malattia di Erb. Neurol. Zbl. 1906. — 126. Tilney: A case of myasthenia gravis pseudoparalytica with adenoma of the pituitary body. Neurographs. 1907. — 127. Tobias: Neurol. Zbl. 1912. — 128. Trömner: Myasthenische Bulbärparalyse. Neurol. Zbl. 1916. — 129. Tullio: Influence de l'intensité du courant faradique sur l'excitation et l'inhibition des muscles et sur la réaction myasthénique. Arch. intern. de Phys. 1914. Bd. 14. — 130. Watts Eden: Ueber die Wirkungen des Protoveratrin. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1892. Bd. 29. — 131. Weichardt: Ueber Ermüdungstoxine und deren Antitoxine M. K. 1906. M. m. W. 1904, 1905, 1906. — 132. Wernicke: D. m. W. 1893. — 133. Widal et Marinesco: Paralysie bulbaire descendante avec autopsie. La presse méd. 1897. — 134. Wiesel: Pathologie des Thymus. Ergebn. d. allg. Path. 1911. — 135. L. Asher: Neue Untersuchungen über die Funktion der Nebenniere und über die Entstehung eines Symptomes des Morbus Addisonii. Schweiz. med. Wschr. März. 1921. Nr. 13.

Ausführliche Literaturverzeichnisse finden sich aus der Zeit vor 1901 bei Oppenheim (88), aus der Zeit von 1901—1912 bei Markeloff (77).